

## **Bilaga I**

### **Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandet för försäljning**

## Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande slutrapporten för den icke-interventionella säkerhetsstudien efter det att läkemedlet godkännts (PASS), som krävts för läkemedel som innehåller den aktiva substansen valproat och som omfattas av slutrapporten för PASS, dras följande vetenskapliga slutsatser.

Efter att ha granskat resultaten i slutrapporten för PASS-studien, som krävts av innehavare för godkännande för försäljning för läkemedel som innehåller valproat i Europeiska unionen (EU) enligt hänskjutningsförfarandet enligt artikel 31 år 2018, tillsammans med hittills publicerade icke-kliniska litteratordata, data från externa intressentgrupper (inklusive representanter för patienter och hälso- och sjukvårdsorganisationer) och kliniska experter som deltog i den vetenskapliga rådgivande gruppen (SAG) inom neurologi, instämmer PRAC, enligt vad som överenskommits i plenarmötet 8–11 januari 2024 i att:

Resultaten av den populationsbaserade, retrospektiva kohortstudien med databaser från Danmark, Sverige och Norge, som utvärderade faderns exponering för valproat och risken för neuropsykiatrisk funktionsnedsättning, inklusive autismspektrumstörningar och medfödda missbildningar hos barnet, tydde på en ökad risk för neuropsykiatrisk funktionsnedsättning, inklusive autismspektrumstörningar, men ingen skillnad i risken för medfödda missbildningar hos barn vars pappor exponerats för valproat jämfört med barn vars pappor exponerats för lamotrigin eller levetiracetam. Data från Norge, Sverige och Danmark visade en tydlig, men icke-signifikant trend mot en ökad risk för neuropsykiatrisk funktionsnedsättning (inklusive autismspektrumstörningar) i de tre enskilda länderna. Kombinerade data från dessa tre länder visade en på gränsen till statistiskt signifikant ökad risk. Med hänsyn till begränsningar i studien, inklusive eventuell sammanblandning av indikation och skillnader i uppföljningstid mellan exponeringsgrupperna, tillsammans med (begränsade) data från andra källor, externa intressentgrupper och kliniska experter, ansåg PRAC dock att det finns en eventuell risk (dvs. orsakssambandet har inte bekräftats).

Med avseende på allvarlighetsgraden av neuropsykiatrisk funktionsnedsättning (inklusive autismspektrumstörningar) och de livslånga effekterna som dessa har på barn och familjer, drog PRAC också slutsatsen att patienter och hälso- och sjukvårdspersonal ska informeras om studiefyndet, inklusive osäkerheterna kring fynden, och bekräftade att för närvarande tillgängliga data är tillräckliga för att motivera att riskproportionella försiktighetsåtgärder ska vidtas också i ljuset av den bekräftade och högre risken för barn efter exponering för valproat i livmodern. Data från kliniska experter och intressentgrupper stödde också PRAC:s slutsats att begära innehavarna av godkännande för försäljning att utforska osäkerheterna kring denna eventuella risk genom (nya) ytterligare analyser (inklusive subgruppsanalyser och stratifikation) som en del av en ny kategori 1 PASS med lämpliga milstolpar.

I ljuset av allt ovannämnt, avseende manliga patienter, rekommenderar PRAC att **produktinformationen** för läkemedel som innehåller valproat **ska uppdateras** att inkludera/med:

- Det rekommenderas att behandling med valproat inleds och övervakas av en specialistläkare som har erfarenhet av att behandla epilepsi <eller> bipolär sjukdom <eller migrän>. Specialistläkare är vanligen mest medvetna om förskrivningsvillkoren och bäst på att omvärdera/utvärdera behovet av inledning av eller fortsatt behandling med valproat eller behovet av byte till annat läkemedel, om den manliga patienten vill skaffa barn.
- Behovet av en regelbunden granskning som utförs av en specialistläkare för att utvärdera om valproat (fortfarande) är den lämpligaste behandlingen och påminna den manliga patienten om den eventuella risken för neuropsykiatrisk funktionsnedsättning (inklusive autismspektrumstörningar) med valproat när det används under befruktningen och tala med den

manliga patienten om huruvida han vill skaffa barn. Behovet och frekvensen av en sådan granskning kan beslutas av patienten och hälso- och sjukvårdspersonal med hänsyn till patientens behov och individuella omständigheter.

- Information om den eventuella risken för neuropsykiatrisk funktionsnedsättning hos barn till pappor som använder valproat vid tiden för befruktningen, inklusive rekommendationen för förskrivare att informera patienter om den eventuella risken, diskutera behovet av användning av ett effektivt preventivmedel hos manliga patienter som använder valproat (samt hos deras kvinnliga partner), råda manliga patienter att konsultera en specialistläkare när de planerar att skaffa barn och innan de slutar använda preventivmedel, och överväga andra behandlingsalternativ om den manliga patienten som använder valproat planerar att skaffa barn. Manliga patienter ska också uppmanas att inte donera spermier under behandlingen med valproat eller inom 3 månader efter avslutad behandling.
- Utbildningsmaterial görs tillgängliga för hälso- och sjukvårdspersonal och patienter. En patientinformationsbroschyr ska ges till manliga patienter som använder valproat.

PRAC rekommenderade också följande **ytterligare riskminimeringsåtgärder**:

- Uppdatera den existerande guiden för hälso- och sjukvårdspersonal med ett särskilt avsnitt avseende manliga patienter för att informera hälso- och sjukvårdspersonal om den eventuella risken för neuropsykiatrisk funktionsnedsättning (inklusive autismspektrumstörningar) efter pappans exponering för valproat och om råden som ska ges till manliga patienter och deras kvinnliga partner. En uppdaterad engelskspråkig "core-version av guiden för hälso- och sjukvårdspersonal" med ett avsnitt om användning av valproat hos manliga patienter enligt kommitténs överenskommelse, för att komplettera den nuvarande versionen som fokuserar på graviditetspreventionsprogrammet för fertila flickor och kvinnor.
- Uppdatera patientkortet för valproat med information om den eventuella risken för neuropsykiatrisk funktionsnedsättning efter pappans exponering för valproat. Detta kort som är fäst på den yttre förpackningen säkerställer att informationen delas ut till alla patienter varje gång valproat expedieras. Detta gör det också lättare för apotekspersonal att påminna patienterna om riskerna med läkemedlet utan att själva behöva ge materialet.
- En ny patientinformationsbroschyr avsedd för manliga patienter som innehåller information om riskerna och underlättar diskussionen kring dessa. Då det nuvarande patientkortet endast kan innehålla begränsad information, ansåg PRAC att det är viktigt att patienterna får tillräcklig information om den eventuella risken för barnet när valproat används vid tiden för befruktningen och om hur denna risk kan minimeras. Patientinformationsbroschyren ska innehålla en beskrivning av tillgänglig evidens, osäkerheterna kring risken och detaljerad information om vad som ska beaktas vid användning av valproat hos manliga patienter. Då den viktiga information som ingår i detta utbildningsmaterial för manliga patienter skiljer sig från den viktiga information som ingår i materialet för kvinnliga patienter, ansåg PRAC att en separat guide för manliga patienter är nödvändig.

PRAC rekommenderade att ett **brev till hälso- och sjukvårdspersonal** ska skickas för att informera dem om den eventuella risken med valproat hos manliga patienter, behovet att informera manliga patienter som för närvarande använder valproat om den eventuella risken och behovet att överväga en granskning av behandlingen hos dessa manliga patienter samt om de föreslagna rekommendationerna och uppdateringen av produktinformationen.

Alla innehavare av godkännande för försäljning ska lämna in en uppdaterad riskhanteringsplan inom 3 månader efter det avslutade förfarandet EMEA-H-N-PSR-J-0043. Planen ska beakta genomförandet

av PASS avseende manliga patienter, resultaten av denna studie samt alla rutinmässiga och ytterligare riskminimeringsåtgärder fastställda av PRAC i det nuvarande förfarandet. Den nya PASS-studien av kategori 1, som rekommenderats ovan, ska också inkluderas i dokumentet.

#### **Ytterligare åtgärder för innehavarna av godkännande för försäljning:**

- Innehavarna av godkännande för försäljning uppmanas starkt att publicera resultaten av denna PASS-studie i en vetenskaplig tidskrift: delning av studieresultaten kan vara nyttig och relevant för framtida forskning.
- Med avseende på de ytterligare analyserna, ska ett studieprotokoll lämnas in för granskning och godkännande av PRAC inom 6 månader efter att det nuvarande förfarandet avslutats. De ytterligare analyserna ska utföras som en del av den nya PASS-studien av kategori 1 som svarar på frågorna som listas i PRAC:s utredningsrapport.

#### **Ytterligare åtgärder för nationella behöriga myndigheter:**

För att öka medvetenheten inom klinisk praxis kan den nationella behöriga myndigheten överväga ytterligare verktyg (inklusive relevanta tidskrifter) och skräddarsydda initiativ på nationell nivå för att främja delningen av information om den eventuella risken för neurologiska utvecklingsstörningar hos barn till fäder som behandlats med valproat och råden för hälso- och sjukvårdspersonal och patienter.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

#### **Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning**

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för resultaten av studien med läkemedel som innehåller den aktiva substansen valproat och som omfattas av slutrapporten för PASS anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för ovannämnda läkemedel är oförändrat under förutsättning att de ovannämnda föreslagna ändringarna görs.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna slutrapport för PASS ska ändras.

## **Bilaga II**

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet  
(de nationellt godkända läkemedlen)**

**Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktresumén** (ny text **understruken och i fetstil**, borttagen text genomstruken)

Följande ändringar i produktinformationen till läkemedel som innehåller den aktiva substansen valproat rekommenderas i avsnitt 4.2, 4.4 och 4.6 i produktresumén och i avsnitt 2 och 3 i bipacksedeln (ny text **understruken och i fetstil**, borttagen text genomstruken):

## **Produktresumé**

[...]

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

#### Dosering

[...]

#### Flickor och fertila kvinnor

Behandling med <läkemedlets namn> måste inledas och övervakas av en specialistläkare som har erfarenhet av att behandla epilepsi <eller> bipolär sjukdom eller <migrän>. Valproat ska inte användas av flickor och fertila kvinnor, förutom i de fall andra behandlingsalternativ är otillräckliga eller inte tolereras.

Valproat är förskrivet och dispenserat enligt graviditetspreventionsprogrammet (se avsnitt 4.3 och 4.4) och nyttan och risken bör noggrant omprövas vid regelbundna utvärderingar av behandlingen.

Valproat bör i första hand förskrivas som monoterapi och vid den lägsta effektiva dosen, om möjligt som en beredningsform med förlängd frisättning. Den dagliga dosen ska delas upp i minst två enskilda doser (se avsnitt 4.6).

#### **Män**

**Det rekommenderas att behandling med <läkemedlets namn> inleds och övervakas av en specialistläkare som har erfarenhet av att behandla epilepsi <eller> bipolär sjukdom <eller migrän> (se avsnitt 4.4 och 4.6).**

#### Patienter med njurinsufficiens

[...]

#### Administreringsätt

[...]

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### **Graviditetspreventionsprogram**

Valproat har en hög teratogen potential och barn som exponeras för valproat i livmodern har en hög risk för medfödda missbildningar och neurologiska utvecklingsstörningar (se avsnitt 4.6).

<Läkemedlets namn> är kontraindicerat i följande situationer:

#### Behandling av epilepsi

- under graviditet, förutom i de fall det inte finns någon lämplig alternativ behandling (se avsnitt 4.3 och 4.6).
- hos fertila kvinnor, om inte villkoren i graviditetspreventionsprogrammet är uppfyllda (se avsnitt 4.3 och 4.6).

#### Behandling av bipolär sjukdom <och profylax mot migränanfall>

- under graviditet (se avsnitt 4.3 och 4.6).
- hos fertila kvinnor, om inte villkoren i graviditetspreventionsprogrammet är uppfyllda (se avsnitt 4.3 och 4.6).

#### Villkor för graviditetspreventionsprogrammet:

Förskrivaren måste försäkra sig om att:

- individuella förhållanden utvärderas i varje enskilt fall genom att involvera patienten i diskussionen, för att garantera hennes delaktighet, diskutera behandlingsalternativ och säkerställa att hon förstår riskerna och de åtgärder som behövs för att minimera riskerna.
- sannolikheten för graviditet utvärderas för alla kvinnliga patienter.
- patienten har förstått och är medveten om risken med medfödda missbildningar och neurologiska utvecklingsstörningar, inklusive omfattningen av dessa risker för barn som har exponerats för valproat i livmodern.
- patienten förstår behovet av att genomföra ett graviditetstest innan behandlingen påbörjas och under behandlingen, efter behov.
- patienten ges råd om preventivmedel och att patienten är kapabel att uppfylla behovet av att använda ett effektivt preventivmedel (för mer information se avsnittet preventivmedel i denna varningsruta), utan avbrott under hela behandlingstiden med valproat.
- patienten förstår behovet av regelbunden (minst årlig) utvärdering av behandlingen av en specialistläkare med erfarenhet av att behandla epilepsi eller bipolär sjukdom <eller migrän>.
- patienten förstår behovet av att rådfråga sin läkare så snart hon planerar en graviditet för att säkerställa en tidig diskussion och byte till en alternativ behandling före konception, och innan användande av preventivmedel avbryts.
- patienten förstår behovet av att omedelbart kontakta sin läkare vid graviditet.
- patienten har fått patientinformationsbroschyren.
- patienten har bekräftat att hon har förstått de risker och nödvändiga försiktighetsåtgärder som är förknippade med användning av valproat (årlig riskbekräftelseblankett).

Dessa villkor gäller även kvinnor som för närvarande inte är sexuellt aktiva om förskrivaren inte anser att det finns överväldigande skäl att ange att det inte finns någon risk för graviditet.

#### Flickor

- Förskrivaren måste se till att föräldrar/vårdnadshavare till flickor förstår behovet av att kontakta specialistläkaren när flickan som använder valproat har sin menstruationsdebut.
- Förskrivaren måste se till att föräldrar/vårdnadshavare till flickor som har sin menstruationsdebut får fullständig information om riskerna för medfödda missbildningar och neurologiska utvecklingsstörningar, inklusive omfattningen av dessa risker för barn som exponeras för valproat i livmodern.
- För patienter som har haft sin menstruationsdebut måste specialistläkaren ompröva behovet av behandling med valproat årligen och överväga alternativa behandlingar. Om valproat är den enda lämpliga behandlingen, bör behovet av att använda ett effektivt preventivmedel och alla andra villkor i graviditetspreventionsprogrammet diskuteras. Alla ansträngningar bör göras av specialistläkaren för att byta till en alternativ behandling hos flickorna innan de når vuxen ålder.

#### Graviditetstest

Graviditet måste uteslutas innan behandling med valproat påbörjas. Behandling med valproat får inte inledas hos fertila kvinnor utan resultat från ett negativt graviditetstest (plasma-graviditetstest), bekräftat av vårdgivare, för att utesluta oavsiktlig användning under graviditet.

#### Preventivmedel

Fertila kvinnor som är ordinerade valproat måste använda ett effektivt preventivmedel utan avbrott under hela behandlingen med valproat. Dessa patienter måste få en fullständig information om prevention av graviditet och bör hänvisas till preventivmedelsrådgivning om de inte använder ett effektivt preventivmedel. Minst en effektiv metod för antikonception (företrädesvis en användaroberoende form, såsom en spiral eller ett implantat) bör användas eller två kompletterande preventivmetoder innefattande en barriärmetod. Individuella omständigheter bör utvärderas i varje enskilt fall och vid val av antikonceptionsmetod ska patienten involveras i diskussionen för att garantera hennes delaktighet och följsamhet till de valda åtgärderna. Även om hon har amenorré måste hon följa alla råd om ett effektivt preventivmedel.

#### Östrogeninnehållande produkter

Samtidig användning med östrogeninnehållande produkter, inklusive hormonella preventivmedel som innehåller östrogen, kan eventuellt leda till minskad effekt av valproat (se avsnitt 4.5). Förskrivare bör övervaka kliniskt svar (anfalls kontroll eller humörkontroll) vid initiering eller avbrytande av östrogeninnehållande produkter.

Däremot reducerar valproat inte effekten av hormonella preventivmedel.

#### Årlig behandlingsutvärdering av en specialistläkare

Specialistläkaren bör minst årligen utvärdera om valproat är den lämpligaste behandlingen för patienten. Specialistläkaren bör diskutera den årliga riskbeträffelseblanketten och se till att patienten förstått innehållet vid behandlingsstart och under varje årlig utvärdering.

#### Graviditetsplanering

För indikationen epilepsi, om en kvinna planerar att bli gravid, måste en specialistläkare som har erfarenhet av att behandla epilepsi ompröva behandlingen med valproat och överväga andra behandlingsalternativ. Alla ansträngningar bör göras för att byta till lämplig alternativ behandling före konception, och innan användande av preventivmedel avbryts (se avsnitt 4.6). Om ett byte inte är möjligt ska kvinnan få ytterligare rådgivning om riskerna med valproat för det ofödda barnet för att stödja sitt välgrundade beslut om familjeplanering.

För indikationen bipolär sjukdom <och> <migrän>, om en kvinna planerar att bli gravid, ska en specialistläkare som har erfarenhet av att behandla bipolär sjukdom <och> <migrän> konsulteras och behandlingen med valproat ska avbrytas och vid behov ersättas av en alternativ behandling före konception, och innan användning av preventivmedel avbryts.

#### Vid graviditet:

Om en kvinna som använder valproat blir gravid, måste hon omedelbart hänvisas till en specialistläkare för att omvärdera behandlingen med valproat och överväga andra behandlingsalternativ. Patienter som exponeras för valproat under en graviditet och deras partner bör hänvisas till en specialistläkare med erfarenhet av <teratologi> {ska anpassas efter hälsovårdssystemet} för utvärdering och rådgivning avseende den exponerade graviditeten (se avsnitt 4.6).

#### Apotekspersonal måste se till att

- patientkortet lämnas ut i samband med varje expediering av valproat och att patienterna förstår innehållet.
- patienterna rekommenderas att inte avbryta behandlingen med valproat och omedelbart kontakta en specialistläkare vid planerad eller misstänkt graviditet.

#### Utbildningsmaterial

För att hjälpa hälso- och sjukvårdspersonal och patienter att undvika exponering för valproat under graviditet har innehavaren av godkännande för försäljning tillhandahållit utbildningsmaterial för att understryka varningarna och ge vägledning om användning av valproat till fertila kvinnor samt informera om villkoren i graviditetspreventionsprogrammet. En patientinformationsbroschyr och ett patientkort ska ges till alla fertila kvinnor som använder valproat.

En årlig riskbeträffelsesblankett måste användas när behandlingen inleds och vid varje årlig utvärdering av behandlingen med valproat utförd av en specialistläkare.

### **Användning hos manliga patienter**

**En retrospektiv observationsstudie tyder på en ökad risk för neuropsykiatrisk funktionsnedsättning hos barn vars papporbehandlats med valproat inom 3 månader före befruktningen jämfört med barn till fäder som behandlats med lamotrigin eller levetiracetam (se avsnitt 4.6).**

**Som en försiktighetsåtgärd ska förskrivare informera manliga patienter om den eventuella risken (se avsnitt 4.6) och diskutera behovet av användning av ett effektivt preventivmedel, både hos patienten och den kvinnliga partnern, under behandlingen med valproat och under minst 3 månader efter att behandlingen avslutats. De manliga patienterna ska inte donera spermier under behandlingen eller inom minst 3 månader efter avslutad behandling.**

**Förskrivaren ska regelbundet granska behandlingen hos manliga patienter som använder valproat för att utvärdera om valproat fortfarande är den lämpligaste behandlingen för patienten. För manliga patienter som planerar att skaffa barn ska andra lämpliga behandlingsalternativ övervägas och diskuteras med den manliga patienten. Individuella omständigheter bör utvärderas i varje enskilt fall. En specialistläkare med erfarenhet av behandling av <epilepsi> <bipolär sjukdom> <eller> <migrän> bör rådfrågas enligt behov.**



**Utbildningsmaterial finns tillgängligt för hälso- och sjukvårdspersonal och manliga patienter. En patientinformationsbroschyr bör ges till manliga patienter som använder valproat.**

[...]

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Graviditet och fertila kvinnor

[...]

*Teratogenicitet och utvecklingseffekter **vid exponering i livmodern***

Valproat har visat sig passera placentabarriären både hos djurarter och hos människor (se avsnitt 5.2).

*Exponeringsrisk vid graviditet kopplad till valproat*

**Hos kvinnor förknippas** b Behandling med valproat, både i monoterapi och i polyterapi tillsammans med andra antiepileptika, **förknippas** ofta med onormala graviditetsutfall. Tillgängliga data visar på en ökad risk för allvarliga medfödda missbildningar och utvecklingsneurologiska störningar vid både valproat i monoterapi och polyterapi jämfört med populationen som inte exponerats för valproat.

I djur har teratogena effekter påvisats hos möss, råttor och kaniner (se avsnitt 5.3).

*Medfödda missbildningar **vid exponering i livmodern***

[...]

*Utvecklingsneurologiska störningar **vid exponering i livmodern***

[...]

*Om en kvinna planerar en graviditet*

[...]

*Gravida kvinnor*

[...]

*Risker för nyfödda*

[...]

##### **Män och eventuell risk för neuropsykiatrisk funktionsnedsättning hos barn vars pappor behandlats med valproat inom 3 månader före befruktningen**

**En retrospektiv observationsstudie i 3 nordiska länder tyder på en ökad risk för neuropsykiatrisk funktionsnedsättning hos barn (från 0 till 11 års ålder) vars pappor behandlats med valproat som monoterapi inom 3 månader före befruktningen jämfört med barn vars pappor behandlats med lamotrigin eller levetiracetam som monoterapi, med en poolad justerad riskkvot på 1,50 (95 % KI: 1,09-2,07). Den justerade kumulativa risken för neuropsykiatrisk funktionsnedsättning varierade mellan 4,0 % och 5,6 % i gruppen med valproat jämfört med mellan 2,3 % och 3,2 % i den sammansatta gruppen med lamotrigin/levetiracetam. Studien var inte tillräckligt omfattande för att undersöka sambanden med specifika subtyper av neuropsykiatrisk funktionsnedsättning, och begränsningar i studien inkluderade potentiella störfaktorer (confounding) såsom indikation och skillnader i uppföljningstid mellan exponeringsgrupperna. Den genomsnittliga uppföljningstiden för barn i valproatgruppen varierade mellan 5,0 och 9,2 år jämfört med 4,8 och 6,6 år för barn i gruppen med lamotrigin/levetiracetam. I allmänhet finns det en möjlig ökad risk för neuropsykiatrisk funktionsnedsättning hos barn vars pappor behandlats med valproat inom 3 månader före befruktningen. Orsakssambandet med valproat är dock inte bekräftat. I studien utvärderades inte heller risken för neuropsykiatrisk funktionsnedsättning hos barn till män som avbröt valproatbehandlingen mer än 3 månader före befruktningen (dvs. nya spermier som inte exponerats för valproat har hunnit bildas).**

**Som en försiktighetsåtgärd ska förskrivare informera manliga patienter om den eventuella risken och diskutera behovet av användning av ett effektivt preventivmedel, både hos patienten och den kvinnliga partnern, under behandlingen med valproat och under minst 3 månader efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4). De manliga patienterna ska inte donera spermier under behandlingen eller inom minst 3 månader efter avslutad behandling.**

**Förskrivaren ska regelbundet granska behandlingen hos manliga patienter som använder valproat för att utvärdera om valproat är den lämpligaste behandlingen för patienten. För manliga patienter som planerar att skaffa barn ska andra lämpliga behandlingsalternativ övervägas och diskuteras med den manliga patienten. Individuella omständigheter bör utvärderas i varje enskilt fall. En specialistläkare med erfarenhet av behandling av <epilepsi> <bipolär sjukdom> <migrän> bör rådfrågas enligt behov.**

Amning

[...]

Fertilitet

[...]

## **Bipacksedel**

[...]

## **2. Vad du behöver veta innan du <tar> <använder> X**

[...]

### **Graviditet, amning och fertilitet**

#### **Viktiga råd för kvinnor**

Bipolär sjukdom <och> <migrän>

- För bipolär sjukdom <och> <migrän>, ska du inte använda <läkemedlets namn> om du är gravid.

För bipolär sjukdom<och> <migrän>, om du är kvinna som kan få barn ska du inte ta <läkemedlets namn>, om du inte använder ett effektivt preventivmedel under hela behandlingen med <läkemedlets namn>. Sluta inte ta <läkemedlets namn> eller ditt preventivmedel innan du har diskuterat det med din läkare. Din läkare kommer att ge dig ytterligare råd.

Epilepsi

- För epilepsi får du inte använda <läkemedlets namn> om du är gravid, såvida inget annat fungerar för dig.
- För epilepsi, om du är kvinna som kan få barn ska du inte ta <läkemedlets namn> såvida du inte använder ett effektivt preventivmedel under hela behandlingen med <läkemedlets namn>. Sluta inte ta <läkemedlets namn> eller ditt preventivmedel innan du har diskuterat det med din läkare. Din läkare kommer att ge dig ytterligare råd.

Riskerna med valproat när de tas under graviditet (oavsett vilken sjukdom som valproat används för)

- Tala omedelbart om för din läkare om du planerar att bli gravid eller är gravid.
- Valproat är en risk om det tas under graviditet. Ju högre dosen är desto högre risk, men alla doser innebär en risk, inklusive när valproat används i kombination med andra läkemedel för behandling av epilepsi.
- Det kan orsaka allvarliga fosterskador och kan påverka barnets fysiska och psykiska utveckling när det växer efter födseln.
- De vanligast rapporterade fosterskadorna inkluderar spina bifida (där ryggradens ben inte är korrekt utvecklade), missbildningar i ansiktet och kraniet; hjärta, njure, urinväg och missbildningar i könsorgan samt missbildningar i extremiteter och flera missbildningar som påverkar flera organ och delar av kroppen. Fosterskador kan leda till funktionshinder som kan vara allvarliga.
- Hörselproblem eller dövhet har rapporterats hos barn som har utsatts för valproat under fostertiden.
- Ögonmissbildningar har rapporterats i samband med andra medfödda missbildningar hos barn som utsatts för valproat under graviditeten. Dessa ögonmissbildningar kan påverka synen.

- Om du tar valproat under graviditeten har du större risk än andra kvinnor att få ett barn med fosterskador som kräver medicinsk behandling. Eftersom valproat har använts i många år vet vi att hos kvinnor som tar valproat kommer omkring 11 barn av 100 att ha fosterskador. Detta jämförs med 2 till 3 barn av 100 födda av kvinnor som inte har epilepsi.
- Det uppskattas att upp till 30–40 % av förskolebarn vars mammor tog valproat under graviditeten kan ha problem med tidig barndomsutveckling. Barn som drabbats kan vara sena med att gå och prata, ha en lägre intellektuell förmåga än andra barn och ha svårigheter med språk och minne.
- Autismspektrumstörningar diagnostiseras oftare hos barn utsatta för valproat under graviditet och det finns visst stöd för att barn som har utsatts för valproat under graviditet har högre risk att utveckla ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder).
- Innan du blir ordinerad detta läkemedel, kommer din läkare ha förklarat vad som kan hända med ditt barn om du blir gravid medan du tar valproat. Om du bestämmer dig senare för att skaffa barn, ska du inte sluta ta ditt läkemedel eller ditt preventivmedel innan du har diskuterat det med din läkare.
- Vissa p-piller som innehåller östrogen kan sänka valproatnivåerna i ditt blod. Se till att du talar med läkare om vilket preventivmedel som är lämpligast för dig.
- Om du är förälder eller vårdgivare till en flicka som behandlas med valproat, ska du kontakta läkaren när ditt barn som använder valproat får sin första menstruation.
- Rådfråga din läkare om att ta folsyra när du försöker skaffa barn. Folsyra kan sänka den allmänna risken för spina bifida och tidigt missfall, som finns med alla graviditeter. Det är dock osannolikt att det kommer minska risken för fosterskador i samband med valproatanvändning.

**Vänligen välj och läs de situationer som gäller för dig från de situationer som beskrivs nedan:**

- JAG BÖRJAR BEHANDLINGEN MED <LÄKEMEDLETS NAMN>
- JAG TAR <LÄKEMEDLETS NAMN> MEN PLANERAR INTE ATT SKAFFA BARN
- JAG TAR <LÄKEMEDLETS NAMN> OCH PLANERAR ATT SKAFFA BARN
- JAG ÄR GRAVID OCH JAG TAR <LÄKEMEDLETS NAMN>

**JAG BÖRJAR BEHANDLINGEN MED <läkemedlets namn>**

Om detta är första gången du har ordinerats <läkemedlets namn> har din läkare förklarat riskerna för ett ofött barn, om du blir gravid. Om du kan bli med barn, måste du se till att du använder en effektiv preventivmetod utan avbrott under din behandling med <läkemedlets namn>. Tala med läkare eller barnmorska om du behöver råd om preventivmedel.

**Huvudbudskap:**

- Graviditet måste uteslutas med resultat av ett graviditetstest, som bekräftats av din läkare innan behandling med <läkemedlets namn> påbörjas.
- Du måste använda ett effektivt preventivmedel under hela behandlingen med <läkemedlets namn>.
- Du måste diskutera lämpliga metoder för födelsekontroll (preventivmedel) med din läkare. Din läkare kommer att ge dig information om hur du förhindrar graviditet och kan hänvisa till en specialistläkare för råd om födelsekontroll.
- Du måste ha regelbundna (minst årliga) möten med en specialistläkare som har erfarenhet av att behandla bipolär sjukdom eller epilepsi <eller> <migrän>. Under detta besök ska din läkare se till att du är väl medveten om och har förstått alla risker och råd som är relaterade till användningen av valproat under graviditet.
- Tala om för din läkare om du vill bli gravid.
- Tala omedelbart om för din läkare om du är gravid eller tror att du kan vara gravid.

**JAG TAR <läkemedlets namn> MEN PLANERAR INTE ATT SKAFFA BARN**

Om du fortsätter med behandlingen med <läkemedlets namn> men inte planerar att skaffa barn, se till att du använder ett effektivt preventivmedel utan avbrott under hela behandlingen med <läkemedlets namn>. Tala med läkare eller barnmorska om du behöver råd om preventivmedel.

**Huvudbudskap:**

- Du måste använda ett effektivt preventivmedel under hela behandlingen med <läkemedlets namn>.
- Du måste diskutera preventivmedel (födelsekontroll) med din läkare. Din läkare kommer att ge dig information om hur du förhindrar graviditet och kan hänvisa till en specialist för råd om födelsekontroll.
- Du måste ha regelbundna (minst årliga) möten med en specialistläkare som har erfarenhet av att behandla bipolär sjukdom eller epilepsi <eller> <migrän>. Under detta besök ska din läkare

se till att du är väl medveten om och har förstått alla risker och råd som är relaterade till användningen av valproat under graviditet.

- Tala om för din läkare om du vill bli gravid.
- Tala omedelbart om för din läkare om du är gravid eller tror att du kan vara gravid.

### **JAG TAR <läkemedlets namn> OCH PLANERAR ATT SKAFFA BARN**

Om du planerar att skaffa barn, boka in en tid med din läkare.

Sluta inte ta <läkemedlets namn> eller ditt preventivmedel innan du har diskuterat det med din läkare. Din läkare kommer att ge dig ytterligare råd.

Barn som är födda till mödrar som har tagit valproat har en allvarlig risk för fosterskador och utvecklingsstörningar som kan vara allvarligt funktionsnedsättande. Din läkare kommer att hänvisa dig till en specialistläkare som har erfarenhet av att behandla bipolär sjukdom <migrän> eller epilepsi, så att andra behandlingsalternativ kan utvärderas tidigt. Din specialistläkare kan vidta flera åtgärder så att din graviditet går så smidigt som möjligt och eventuella risker för dig och ditt ofödda barn minskar så mycket som möjligt.

Din specialistläkare kan besluta att ändra dosen av <läkemedlets namn> eller byta till ett annat läkemedel, eller sluta behandlingen med <läkemedlets namn>, i god tid innan du blir gravid – för att säkerställa att din sjukdom är stabil.

Rådfråga din läkare om att ta folsyra när du planerar att skaffa barn. Folsyra kan sänka den allmänna risken för spina bifida och tidigt missfall, som finns med alla graviditeter. Det är dock osannolikt att det kommer minska risken för fosterskador i samband med valproatanvändning.

#### **Huvudbudskap:**

- Sluta inte ta <läkemedlets namn> om inte din läkare talar om att du ska göra det.
- Sluta inte att använda ditt preventivmedel innan du har pratat med din läkare och tillsammans utarbetat en plan för att säkerställa att ditt tillstånd är stabilt och att riskerna för ditt barn har minskats.
- Boka en tid med din läkare. Under detta besök ska din läkare se till att du är väl medveten om och har förstått alla risker och råd som är relaterade till användningen av valproat under graviditet.
- Din läkare kommer att försöka byta till ett annat läkemedel, eller sluta behandlingen med <läkemedlets namn> i god tid innan du blir gravid.
- Tala omedelbart om för din läkare om du är gravid eller tror att du kan vara gravid.

### **JAG ÄR GRAVID OCH JAG TAR <läkemedlets namn>**

Sluta inte ta <läkemedlets namn>, såvida inte din läkare säger att ditt tillstånd kan bli sämre. Tala omedelbart om för din läkare om du är gravid eller tror att du kan vara gravid. Din läkare kommer att ge dig ytterligare råd.

Barn som är födda till mödrar som har tagit valproat har en allvarlig risk för fosterskador och utvecklingsstörningar som kan vara allvarligt funktionsnedsättande.

Du kommer att hänvisas till en specialistläkare som har erfarenhet av att behandla bipolär sjukdom eller epilepsi, så att andra behandlingsalternativ kan utvärderas.

Under de exceptionella omständigheter när <läkemedlets namn> är det enda tillgängliga behandlingsalternativet under graviditeten, kommer du att undersökas mycket noga både vad gäller ditt sjukdomstillstånd och för att kontrollera hur ditt ofödda barn utvecklas. Du och din partner kan få råd och stöd angående graviditeten som är exponerad för valproat.

Rådfråga din läkare om att ta folsyra. Folsyra kan sänka den allmänna risken för spina bifida och tidigt missfall, som finns med alla graviditeter. Det är dock osannolikt att det kommer minska risken för fosterskador i samband med valproatanvändning.

#### **Huvudbudskap:**

- Tala omedelbart om för din läkare om du är gravid eller tror att du kan vara gravid.
- Sluta inte ta <läkemedlets namn> om inte din läkare talar om att du ska göra det.
- Se till att du hänvisas till en specialistläkare med erfarenhet av behandling av epilepsi eller bipolär sjukdom <eller> <migrän> för att utvärdera behovet av alternativa behandlingsalternativ.

- Du måste få noggrann rådgivning om riskerna med <läkemedlets namn> under graviditeten, inklusive risken för missbildningar (fosterskador) och fysiska och psykiska utvecklingsstörningar hos barn.
- Se till att du hänvisas till en specialistläkare för "prenatal övervakning" för att upptäcka möjliga förekomster av missbildningar hos det ofödda barnet.

[Meningen nedan ska anpassas till nationella krav]

Se till att du läser patientinformationsbroschyren som du kommer att få från din läkare. Din läkare kommer att diskutera den årliga riskbekräftelseblanketten och kommer att be dig att underteckna den och behålla den. Du kommer också att få ett patientkort från din läkare för att påminna dig om riskerna med valproat vid graviditet.

<Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga <läkare> <eller> <apotekspersonal> innan du tar detta läkemedel.>

### **Viktiga råd för manliga patienter**

#### **Eventuella risker vid användning av valproat inom 3 månader före befruktningstillfället**

**En studie tyder på en eventuell risk för påverkan på barnets motoriska och psykiska utveckling (problem med tidig barndomsutveckling) hos barn vars pappor behandlats med valproat inom 3 månader före befruktningen. I denna studie hade cirka 5 av 100 barn vars pappor behandlats med valproat sådana störningar jämfört med cirka 3 av 100 barn vars pappor behandlats med lamotrigin eller levetiracetam (andra läkemedel som kan användas för att behandla din sjukdom). Risken hos barn vars pappor avslutat behandlingen med valproat 3 månader (tiden som behövs för att nya spermier ska bildas) eller en längre tid före befruktningen är inte känd. Studien var begränsad och därför är det inte klarlagt om den ökade risken för påverkan på barnets motoriska och psykiska utveckling, som denna studie tydde på, är orsakad av valproat. Studien var inte tillräckligt omfattande för att visa vilka specifika typer av påverkan på motorisk och psykisk utveckling barn kan löpa risk att utveckla.**

**Som en försiktighetsåtgärd kommer din läkare att diskutera följande med dig:**

- **Den eventuella risken hos barn vars pappor behandlats med valproat**
- **Behovet av att använda ett effektivt preventivmedel både för dig och din kvinnliga partner under behandlingen och under 3 månader efter avslutad behandling**
- **Behovet att rådfråga läkare när du planerar att skaffa barn och innan du slutar använda preventivmedel**
- **Eventuella andra behandlingar som kan användas för att behandla din sjukdom, beroende på din individuella situation**

**Donera inte spermier medan du tar valproat och under 3 månader efter att du slutat ta valproat.**

**Tala om för din läkare om du planerar att skaffa barn.**

**Om din kvinnliga partner blir gravid och du använde valproat inom 3 månader före befruktningen och du har frågor, kontakta läkare. Sluta inte behandlingen innan du har diskuterat med din läkare. Om du slutar behandlingen, kan dina symtom förvärras.**

**Du ska ha regelbundna besök hos din förskrivare. Under besöken diskuterar läkaren med dig om försiktighetsåtgärderna kring valproatanvändning och om eventuella andra behandlingar som kan användas för att behandla din sjukdom, beroende på din individuella situation.**

**Se till att du läser patientinformationsbroschyren som du kommer att få från din läkare. Du kommer också att få ett patientkort från apoteket för att påminna dig om de eventuella riskerna med valproat.**

### **3. Hur du tar <läkemedlets namn>**

[...]

**Flickor och kvinnor som kan få barn:** Behandling med <läkemedlets namn> måste inledas och övervakas av en läkare som är specialiserad på behandling av <epilepsi> <eller> <bipolär sjukdom> <eller> <migrän>.

**Manliga patienter: Det rekommenderas att behandling med <läkemedlets namn> inleds och övervakas av en specialistläkare som har erfarenhet av att behandla epilepsi <eller> bipolär sjukdom <eller migrän> – se avsnitt 2 Viktiga råd för manliga patienter.**

### **Bilaga III**

#### **Villkor för godkännande (godkännandena) för försäljning**

**Villkor för godkännande (godkännandena) för försäljning av läkemedel som innehåller valproat eller relaterade substanser.**

Innehavaren (innehavarna) av godkännande för försäljning ska uppfylla följande villkor inom angiven tidsram:

|  |  |
|--|--|
| <p>Innehavarna av godkännande för försäljning av läkemedel med substanser relaterade till valproat ska utföra en ny icke-interventionell säkerhetsstudie efter godkännandet för försäljning för att tillhandahålla resultaten av de ytterligare analyserna som krävs inom ramen för utvärderingen av resultaten av studien EUPAS34201 för att ytterligare undersöka sambandet mellan faderns exponering för valproat och risken för medfödda missbildningar och neurologiska utvecklingsstörningar (inklusive autism) hos barnet.</p> <p>Protokollet ska lämnas in till PRAC i enlighet med artikel 107n (1) i direktivet 2001/83/EG:</p> <p>Den slutliga studierapporten ska lämnas in till PRAC:</p>   | <p>Inom <b>6 månader</b> efter CMD(h):s ställningstagande/kommissionens beslut.</p> <p>Inom <b>1 år</b> efter godkännandet av studieprotokollet.</p> |
| <p>Innehavarna av godkännande för försäljning av läkemedel med substanser relaterade till valproat ska skapa och lämna in utbildningsmaterial i enlighet med de överenskomna viktiga elementen. Dessa material ska säkerställa att förskrivare är informerade om och att patienterna förstår den eventuella risken förknippad med faderns exponering för valproat.</p> <p>Dessa ska lämnas till den nationella behöriga myndigheten:</p>   | <p>Inom <b>3 månader</b> efter CMD(h):s ställningstagande/kommissionens beslut.</p>  |
| <p>Alla innehavare av godkännande för försäljning ska uppdatera sin riskhanteringsplan and lämna in den till den relevanta nationella behöriga myndigheten genom ett lämpligt förfarande.</p> <p>Riskhanteringsplanen ska beakta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- neurologiska utvecklingsstörningar hos barn till fäder som behandlats med valproat före befruktningen som en viktig eventuell risk</li> <li>- att PASS-studien av kategori 1, avseende faderns exponering, är genomförd</li> <li>- den nya studien av kategori 1, för att ytterligare undersöka sambandet mellan faderns exponering för valproat och risken för medfödda missbildningar och neurologiska utvecklingsstörningar (inklusive autism) hos barnet.</li> <li>- de ytterligare riskminimeringsåtgärderna relaterade till valproatanvändning hos manliga patienter: <ul style="list-style-type: none"> <li>o patientinformationsbroschyr för manliga patienter</li> </ul> </li> </ul> | <p>Inom <b>3 månader</b> efter CMD(h):s ställningstagande/kommissionens beslut.</p>  |



|   |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>○ uppdaterad core version av guiden för hälso- och sjukvårdspersonal</li><li>○ uppdaterad core version av patientkortet</li></ul> |  |
|---|--|

## **BILAGA IV**

### **Tidtabell för implementering av detta ställningstagande**

## Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

|   |                          |
|---|--------------------------|
| Antagande av CMD(h):s ställningstagande:  | Januari 2024 CMD(h)-möte |
| Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:                             | 11 mars 2024             |
| Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning): | 9 maj 2024               |